
1. DURABILITY DEI FARMACI INCRETINICI

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini, Paolo Francesconi - Osservatorio di epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Francesco Barone Adesi - Dipartimento di Scienze del farmaco, Università degli studi del Piemonte orientale, Novara
Valentina Ientile, Gianluca Trifirò - Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli studi di Messina

Corrado Magnani - Dipartimento di medicina traslazionale, Università degli studi del Piemonte orientale, Novara
Marina Maggini, Roberto Da Cas, Stefania Spila Alegiani - Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Carmen Ferrajolo - Dipartimento di Medicina sperimentale, Università degli studi della Campania "L. Vanvitelli" e Centro regionale di Farmacovigilanza, Regione Campania, Napoli

Elisabetta Poluzzi - Unità di Farmacologia, Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna
Fabio Baccetti - Unità operativa di Diabetologia Massa-Carrara, AUSL Toscana Nord-Ovest, Massa

DOMANDA

Nei pazienti con diabete tipo 2 in monoterapia con metformina, l'aggiunta di un inibitore dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4 (DPP4), anziché una sulfonilurea, è in grado di prolungare il tempo alla successiva intensificazione del trattamento?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una malattia metabolica cronica di cui è affetto il 5% circa della popolazione generale italiana [1]. Il DMT2 causa una condizione patologica d'iperglicemia che nel lungo periodo può causare l'insorgenza di gravi complicanze, talvolta fatali, di natura sia metabolica sia micro che macro-vascolare.

Il trattamento del DMT2 ha come obiettivo quello di mantenere i livelli glicemici al di sotto di determinati valori soglia. A tale scopo, quando la dieta e la modifica dello stile di vita da soli non sono più sufficienti, il trattamento farmacologico è fortemente raccomandato [2].

La metformina (MET) è generalmente considerata il farmaco di prima scelta per pazienti con DMT2. Tuttavia, a causa della natura progressiva della malattia, la MET, come qualsiasi altro farmaco antidiabetico di seconda linea, tende a perdere la sua efficacia ipoglicemizante nel corso del tempo, per cui una graduale intensificazione della terapia può rendersi necessaria. Questo fenomeno, definito fallimento terapeutico secondario, generalmente richiede il passaggio ad una duplice terapia con MET in associazione a un antidiabetico non insulinico di seconda linea e/o insulina al fine di riportare i livelli glicemici al di sotto dei valori di riferimento. Ciò nonostante, anche la duplice terapia può perdere la sua efficacia ipoglicemizante nel corso del tempo, rendendo quindi necessaria una successiva intensificazione del trattamento farmacologico.

In questo contesto, la durata dell'efficacia ipoglicemizzante, dall'inglese "*durability*", può rappresentare un parametro fondamentale al momento della scelta del farmaco da aggiungere alla MET. Tra i farmaci di seconda linea più comunemente utilizzati ci sono: le sulfaniluree, i glitazoni, le glinidi e gli inibitori dell'enzima DPP4 [2]. Questi ultimi, in particolare, appartengono a una delle classi farmacologiche più recentemente introdotte in terapia: gli incretino-mimetici. Sulla base dei risultati di alcuni studi pre-clinici che hanno suggerito un possibile effetto favorevole degli inibitori dell'enzima DPP4 sulle cellule beta-pancreatiche, era stato ipotizzato che questi farmaci potessero essere in grado di rallentare il decorso della malattia stessa e fornire un vantaggio in termini di *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante rispetto alle alternative terapeutiche disponibili [3]. Ad oggi, però, le evidenze cliniche disponibili a tal riguardo sono ancora scarse e in conflitto tra loro [4,5,6].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato effettuato uno studio retrospettivo di coorte per confrontare il tempo all'intensificazione del trattamento nei pazienti con DMT2 in trattamento con MET e inibitori dell'enzima DPP4 *versus* MET e SU [7], dove l'intensificazione di trattamento è stata considerata come un proxy della *durability* dell'effetto ipoglicemizzante delle rispettive terapie farmacologiche.

Per questo studio sono state utilizzate le banche dati dei flussi di dati amministrativi della Regione Toscana, in cui vengono registrate tutte le prestazioni sanitarie rimborsate dal Servizio sanitario nazionale (SSN) a favore dei soggetti assistibili in Toscana.

Sono stati selezionati tutti i pazienti che, tra il 2008 e il 2015, avevano ricevuto un inibitore dell'enzima DPP4 o una SU come primo farmaco antidiabetico aggiunto alla monoterapia con metformina già in corso. La prima dispensazione del farmaco indice corrispondeva alla data di entrata nella coorte. A questa data i pazienti dovevano avere: ≥ 18 anni d'età, ≥ 1 anno di osservazione precedente l'entrata nella coorte, almeno una dispensazione di MET registrata ≥ 60 giorni prima dell'aggiunta di inibitori dell'enzima DPP4 o SU, essere persistenti a MET (i.e. no interruzioni del trattamento ≥ 90 giorni) e non avere dispensazioni di farmaci antidiabetici diversi da MET durante almeno un anno precedente l'entrata nella coorte.

Sono stati così identificati 2.434 pazienti in trattamento con MET+inibitori dell'enzima DPP4 e 4.158 con MET+SU. Per ridurre possibili sbilanciamenti delle caratteristiche di base dei pazienti nei due gruppi di trattamento, è stato effettuato un appaiamento 1:1 dei pazienti esposti a MET+SU con quelli esposti a MET+inibitori dell'enzima DPP4 per sesso, età e anno di entrata nella coorte. La coorte di studio è stata così ristretta a 2.281 pazienti per ciascuno dei due gruppi di trattamento. Nella **Tabella 1** sono riportate le caratteristiche di base dei pazienti misurate durante l'anno precedente l'entrata nella coorte di studio, dopo l'appaiamento.

Tabella 1

Caratteristiche di base dei pazienti nei due gruppi di trattamento, dopo appaiamento per sesso, età e anno di entrata nella coorte

	MET+inibitori dell'enzima DPP4 (N=2281)	MET+SU (N=2281)
Donne, %	42.6	42.6
Età media	63.3	63.6
18-44	4.3	4.3
45-54	15.5	15.5
55-64	33.6	33.6
65-74	31.8	31.8
75-84	13.1	13.1
85+	1.8	1.8
Anno di entrata nella coorte		
2008	2.6	2.6
2009	7.2	7.2
2010	11.8	11.8
2011	19.7	19.7
2012	18.9	18.9
2013	14.9	14.9
2014	15.1	15.1
2015	9.8	9.8
Tempo dalla prima MET (anni)*		
0	3.0	4.7
1	12.0	14.5
2	12.3	14.6
3	12.7	13.0
4+	60.1	53.3
Complicanze del diabete e altre comorbidità; %*		
Infarto del miocardio	1.17	0.84
Cardiopatía ischemica	0.83	0.59
Angina pectoris	0.29	0.54
Bypass aorto coronarico	1.80	0.98
Malattia cerebrovascolare	0.58	0.69
Complicanze neurologiche	0.29	0.10
Farmaci concomitanti#		
Antidepressivi	15.74	19.87
Corticosteroidi sistemici	14.67	17.12
Ipolipemizzanti	66.76	57.75
Anticoagulanti	13.95	13.18
Antiaggreganti	45.58	43.83
Beta-bloccanti	30.90	32.17
Antipertensivi/diuretici	24.59	26.12
Calcio antagonisti diidropiridinici	23.37	25.43
Calcio antagonisti non diidropiridinici	4.18	2.90
ACE inibitori	73.32	70.19
Antipsicotici	2.14	3.54

*Tempo tra l'entrata nella coorte e la prima dispensazione di metformina osservata in tutto il periodo di osservazione precedente e disponibile a fino al 2006.

*Almeno una diagnosi ospedaliera durante l'anno precedente l'entrata nella coorte

#Almeno 2 dispensazioni nell'anno precedente l'entrata nella coorte

L'età media era di circa 63 anni e le donne rappresentavano il 43% della coorte di studio. L'analisi della coorte appaiata è stata effettuata con un approccio di tipo "per protocollo" [7], per cui ogni deviazione dall'iniziale regime di trattamento è stata considerata come motivo di uscita dallo studio (**Figura 1**). Pertanto, a partire dalla data di entrata nella coorte, i pazienti sono stati seguiti fino a: 1) interruzione ≥ 90 giorni di MET, inibitori dell'enzima DPP4 o SU, 2) *switch* verso un altro trattamento ipoglicemizzante, 3) cancro, 4) morte, 5) uscita dalla banca dati, 6) fine periodo di studio (31/12/2016) o l'occorrenza di una intensificazione del trattamento. L'interruzione del trattamento è stata calcolata a partire dalla fine della durata dell'ultima dispensazione di ciascun farmaco. La durata di una dispensazione è stata calcolata utilizzando il numero di dosi definite giornaliere dispensate per ciascun farmaco.

L'intensificazione del trattamento (esito di studio) è stata definita come l'aggiunta di un terzo ipoglicemizzante non-insulinico o la dispensazione di insulina (per maggiori dettagli tecnici è possibile consultare il protocollo dell'intero progetto di studio di cui questa scheda rappresenta un estratto [8]). In particolare, per distinguere l'occorrenza di un fallimento terapeutico primario da un fallimento terapeutico secondario, l'intensificazione del trattamento è stata considerata come esito di studio solo se occorsa dopo 180 giorni dall'entrata nella coorte, diversamente i pazienti sono stati censurati dallo studio.

Figura 1
Disegno di studio

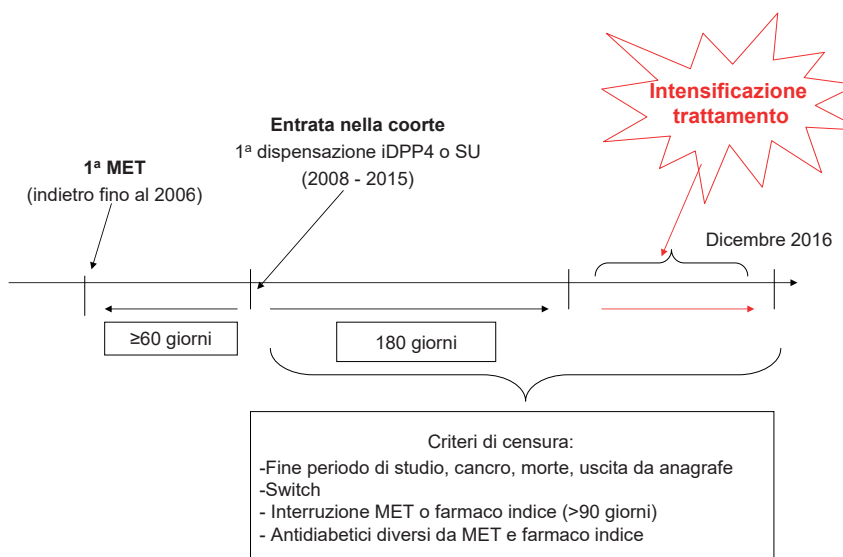


Tabella 2

Tempo di osservazione, tempo nello studio e frequenza delle ragioni di uscita dallo studio nei due gruppi di trattamento

	MET+inibitori dell'enzima DPP4 (N=2281)	MET+SU (N=2281)
Tempo medio di osservazione disponibile (anni)	4,3	4,3
Tempo medio di permanza nello studio (anni)	2,0	1,2
Motivo di uscita dallo studio		
<i>Interruzione del farmaco indice</i>	681 (29,9%)	1081 (47,4%)
<i>Fine del periodo di osservazione</i>	603 (26,4%)	273 (12,0)
<i>Interruzione della MET</i>	306 (13,4%)	487 (21,4)
<i>Intensificazione del trattamento (esito)</i>	250 (11,0%)	119 (5,2%)
<i>Intensificazione del trattamento nei primi 180 gg</i>	179 (7,9%)	177 (7,8)
<i>Switch</i>	114 (5,0%)	77 (3,4%)
<i>Cancro</i>	93 (4,1%)	56 (2,5%)
<i>Assaggiatori 3° farmaco non-insulinico</i>	55 (2,4%)	11 (0,5%)

Il tempo medio di osservazione disponibile per i pazienti selezionati nella coorte di studio era di circa 4,3 anni per un totale di 7.332 anni-persona. Tuttavia, il tempo medio di permanenza all'interno dello studio era rispettivamente di 2 anni per trattati con inibitori dell'enzima DPP4 e di 1,2 anni per i pazienti con SU (**Tabella 2**). La censura per interruzione della MET o del farmaco indice avveniva quasi 2 volte più frequentemente nel gruppo SU. Sono state osservate un totale di 369 IT, corrispondenti a un tasso d'incidenza di 5,0 per 100 anni-persona nell'intera coorte di studio.

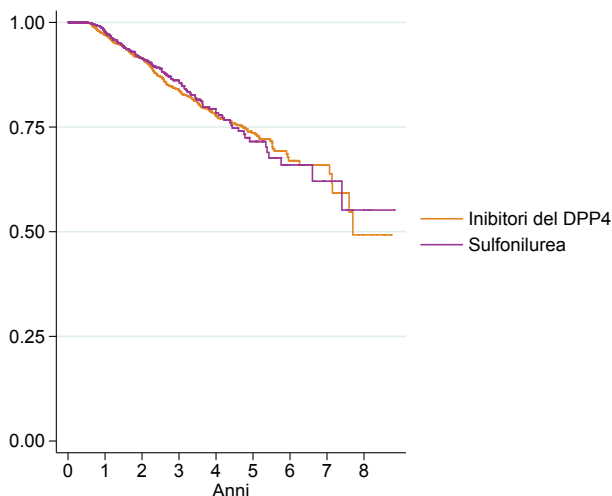
Attraverso il metodo di Kaplan-Meier, sono state tracciate le curve di sopravvivenza per ciascuno dei due gruppi di trattamento. Come si nota dalla **Figura 2**, l'analisi non ha evidenziato alcuna differenza tra inibitori dell'enzima DPP4 e SU (*Log-rank test* $P=0.708$).

Inoltre, attraverso un modello di Cox multivariato, è stato calcolato l'*Hazard ratio* (HR), con intervalli di confidenza al 95% (IC95%), aggiustato le per le variabili di appaiamento, il tempo dalla prima MET all'entrata nella coorte, complicanze del diabete e farmaci concomitanti. Anche in questo caso, i risultati ottenuti (**Tabella 3**) hanno mostrato che l'IT occorreva con la stessa velocità nei trattati con inibitori dell'enzima DPP4 e SU, rispettivamente (HR=1,05; IC95% 0,82-1,33).

Sono state effettuate diverse analisi di sensibilità per esplorare la robustezza dei risultati ottenuti nell'analisi primaria. Dapprima è stato esplorato l'impatto della censura per interruzione della terapia: questa avveniva, particolarmente nei primi 180 giorni, più frequentemente nel gruppo SU e poteva prevenire l'osservazione dell'esito di studio in questo gruppo; tuttavia, i risultati ottenuti modificando la definizione d'interruzione da >90 a >180 giorni (HR=1.17; 0.96-1.43), eliminando l'interruzione

del trattamento dai criteri di censura, analizzando la coorte con un approccio *intention to treat* (i.e. no censura per interruzione, *switch* o assaggio di un terzo farmaco non-insulinico; HR=1.34; 1.14-1.63) ed effettuando l'appaiamento dopo 180 giorni dalla 1° dispensazione del farmaco indice (HR=1.08; 0.88-1.34) hanno smentito questa ipotesi.

Figura 2
Probabilità di non intensificare il trattamento durante il periodo di osservazione: curva di Kaplan-Meier



Successivamente è stata esclusa una possibile distorsione dei risultati dovuta all'effetto delle ospedalizzazioni per qualsiasi causa durante il follow-up come fonte di *immeasurable time bias* [9], ovvero di un errore di misurazione dell'esposizione dovuto all'impossibilità di tracciare l'uso dei farmaci in studio durante i periodi di ricovero (HR=1,01; 0,79-1,31). Analogamente, i risultati dell'analisi primaria sono stati confermati sia considerando il numero di misurazioni di HbA1c durante l'anno precedente l'entrata nella coorte (<2 *versus* ≥2 misurazioni), proxy di aderenza al monitoraggio di routine della malattia, come criterio di appaiamento aggiuntivo (HR=1,00; 0,76-1,3) sia restringendo la coorte ai soli pazienti con tempo dalla prima MET definito (i.e. almeno un anno di *look-back* disponibile precedentemente alla prima MET osservata) e utilizzando quest'ultimo come criterio di appaiamento in sostituzione all'anno di entrata nella coorte (HR=1,3; 0,98-1,7). Come ultima analisi di sensibilità, i pazienti nei due gruppi sono stati appaiati per *Propensity score*, al fine di rendere i due gruppi omogenei rispetto a tutte le caratteristiche di base misurate prima dell'entrata nella coorte. Anche questa analisi non ha suggerito differenze statisticamente significative tra inibitori dell'enzima DPP4 e SU per quanto riguarda il tempo all'intensificazione di trattamento (HR= 0.97; 0.77-1.22).

Sebbene le analisi di sensibilità appaiono supportare la validità dell'analisi primaria, due principali limitazioni di questo studio devo essere tenute in considerazione come possibili fonti di distorsione dei risultati dello studio. La prima riguarda la mancanza di importanti variabili cliniche come i valori di BMI e Hb1Ac le quali rappresentano importanti predittori di fallimento terapeutico secondario.

Tabella 3
Rischio di intensificazione del trattamento

	Hazard Ratio	IC 95%		P
Inibitori dell'enzima DPP4	1,05	0,82	1,33	0,70
Donne	0,92	0,73	1,16	0,48
Età (anni)				
45-54	2,51	1,14	5,52	0,02
55-64	1,65	0,76	3,60	0,21
65-74	1,33	0,60	2,97	0,48
75-84	1,57	0,66	3,75	0,31
85+	2,59	0,66	10,26	0,18
Anno di entrata nella coorte				
2009	1,24	0,69	2,23	0,48
2010	0,95	0,53	1,70	0,87
2011	0,84	0,48	1,47	0,54
2012	0,99	0,56	1,76	0,98
2013	0,60	0,31	1,15	0,12
2014	0,69	0,36	1,34	0,27
2015	0,57	0,23	1,36	0,21
Tempo dalla prima MET (anni)*				
1	2,79	0,86	9,07	0,09
2	2,63	0,81	8,51	0,11
3	2,73	0,84	8,86	0,09
4	2,91	0,92	9,15	0,07
Complicanze del diabete*				
Cardiopatia ischemica	0,66	0,05	8,53	0,75
Infarto del miocardio	1,30	0,14	12,41	0,82
Angina pectoris	1,73	0,24	12,65	0,59
Malattia cerebrovascolare	1,31	0,41	4,16	0,65
Complicanze neurologiche	4,10	0,56	30,24	0,17
Bypass aorto-coronarico	0,67	0,08	5,84	0,72
Farmaci concomitanti#				
ACEI inibitori	0,94	0,73	1,22	0,65
Antiaggreganti	1,18	0,82	1,70	0,37
Antidepressivi	1,14	0,84	1,55	0,40
Antiipertensivi/diuretici	1,07	0,79	1,44	0,67
Antiaggreganti	1,08	0,84	1,38	0,57
Antipsicotici	1,88	1,03	3,43	0,04
Beta-bloccanti	0,85	0,65	1,11	0,23
Corticosteroidi sistemici	0,93	0,65	1,33	0,69
Calcioantagonisti diidropiridinici	1,00	0,76	1,32	0,99
Ipolipemizzanti	1,04	0,81	1,31	0,78
Calcio antagonisti non-diidropiridinici	1,04	0,56	1,94	0,90

*Tempo tra l'entrata nella coorte e la prima dispensazione di metformina osservata in tutto il periodo di ossevizione precedente e disponibile a fino al 2006.

*Almeno una diagnosi ospedaliera durante l'anno precedente l'entrata nella coorte

#Almeno 2 dispensazioni nell'anno precedente l'entrata nella coorte

Inoltre, proprio per ovviare alla mancanza di informazioni sull'Hb1Ac necessario a stabilire dal punto di vista clinico l'occorrenza di un fallimento terapeutico secondario, è stato scelto un esito di studio solido come proxy per la misurazione della *durability*, ovvero l'aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante o insulina, escludendo quindi lo *switch*. La seconda e più importante limitazione riguarda le diverse politiche di accesso al farmaco che in Italia, ai fini della rimborsabilità e dell'appropriatezza d'uso, impongono ai pazienti trattati con inibitori dell'enzima DPP4, e non a quelli con SU, un più stretto e periodico monitoraggio della malattia, aumentando pertanto la probabilità sia di diagnosi di fallimento terapeutico secondario che di intensificazione della terapia ipoglicemizzante.

Le analisi qui riportate saranno prossimamente replicate utilizzando i dati amministrativi provenienti da un campione della popolazione italiana maggiormente ampio e da più aree geografiche, in modo da aumentare la precisione e la generalizzabilità dei risultati ottenuti.

Tuttavia, per verificare se i limiti legati alle caratteristiche delle banche dati amministrative e alle politiche di accesso a questi farmaci all'interno del SSN italiano abbiano giocato un ruolo significativo sui risultati ottenuti, sarà necessario replicare lo studio su fonti di dati con caratteristiche differenti e/o provenienti da altre nazioni.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

I risultati di questo studio suggeriscono che l'aggiunta di un inibitore del DPP4 a metformina, anziché una sulfonilurea, non ritarda il tempo all'intensificazione del trattamento. Pertanto, l'ipotesi di un'aumentata *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante degli inibitori del DPP4 rispetto a sulfonilurea non appare supportata da questo studio.

Referenze

1. ISTAT. Il diabete in Italia anni 2000-2016. http://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia+-+20%2Fflug%2F2017+-+Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf
2. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
4. Chen K, Kang D, Yu M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr; 20(4): 1029–1033.

5. Inzucchi SE, Tunceli K, Qiu Y et al. Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:956-64.
6. Mamza J, Mehta R, Donnelly R et al. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med* 2016;48:224-34.
7. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758-64.
8. Roberto G. et al. Time to treatment intensification in patients receiving metformin+incretin-based medicines versus metformin+other hypoglicemics [study protocol] ENCEPP - EU PAS Register. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=23640>
9. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):329-35.